

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Juni 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/43672 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 7/00**,
9/107, B01F 3/08, 13/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13482

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. November 2001 (21.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 59 430.1 30. November 2000 (30.11.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **COGNIS DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG**
[DE/DE]; Henkelstrasse 67, 40589 Düsseldorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KAWA, Rolf** [DE/DE];

Fontanestrasse 28, 40789 Monheim (DE). **ESKUCHEN, Rainer** [DE/DE]; Alt Langenfeld 42, 40764 Langenfeld (DE). **ANSMANN, Achim** [DE/DE]; Kirchberg 25, 40699 Erkrath (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CN, JP, KR, MX, US.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 02/43672 A1

(54) Title: FINE-GRAINED EMULSIONS

(54) Bezeichnung: FEINTEILIGE EMULSIONEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing emulsions having a particle size of between 0.1 and 5 µm, whereby oil bodies having a maximum polarity of 5 debyes are mixed with emulsifying agents and water and are then homogenised under pressure.

(57) Zusammenfassung: Vorgeschlagen wird ein Verfahren zur Herstellung von Emulsionen einer Teilchengröße von 0,1 bis 5 µm, bei dem man Ölkörper einer Polarität von höchstens 5 Debye mit Emulgatoren und Wasser mischt und anschliessend unter Druck homogenisiert.

Feinteilige Emulsionen

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung befindet ein Verfahren zur Herstellung von Emulsionen einer bestimmten Teilchengrösse durch Hochdruckhomogenisierung und die Verwendung dieser Emulsionen in kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen.

Stand der Technik

Emulsionen mit geringen Teilchengrössen gewinnen in ihrer Anwendung in kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen aufgrund der hervorragenden anwendungstechnischen Eigenschaften zunehmend an Bedeutung, da auch bei niedrigsten Viskositäten von < 10 mPas phasenstabile Systeme vorliegen.

Für die aus dem Stand der Technik bekannten Emulsionen mit geringen Teilchen- bzw. Tröpfchengrössen ist die Wahl des Emulgators entscheidend. Feinteilige, stabile Emulsionen können derzeit nur nach der Phaseninversionsmethode erhalten werden, wobei ausschließlich ethylenoxidhaltige Emulgatorstrukturen eingesetzt werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat somit darin bestanden, feinteilig Emulsionen zur Verfügung zu stellen, die sich unabhängig von der Wahl des Emulgatorsherstellen lassen und darüber hinaus besonders phasenstabil und niedrigviskos sind und nicht nach der Phaseninversionsmethode hergestellt werden müssen.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Emulsionen einer Teilchengrösse von $0,1$ bis $5\text{ }\mu\text{m}$, bei dem man Ölkörper einer Polarität von höchstens 5 Debye mit Emulgatoren und Wasser mischt und anschliessend unter Druck homogenisiert.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung von Emulsionen einer Teilchengrösse von $0,1$ bis $5\text{ }\mu\text{m}$, bei dem man Ölkörper einer Polarität von höchstens 5 Debye mit Emulgatoren und Wasser mischt und anschliessend unter Druck homogenisiert, in kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass sich niedrigviskose Emulsionen herstellen lassen, die phasenstabil und besonders feinteilig sind, wenn man Ölkörper einer bestimmten Polarität mit Emulgatoren und Wasser einer Hochdruckhomogenisierung unterwirft. Die Erfindung schliesst die Erkenntnis mit ein, dass so unabhängig von der eingesetzten Emulgatorstruktur derartig feinteilige Emulsionen erhalten werden können. Besonders vorteilhaft ist, dass im Gegensatz zur Phaseninversionstechnologie keine ethylenoxidhaltigen Emulgatoren zwingend erforderlich sind, um besonders feinteilige Emulsionen zu erhalten.

Ölkörper

Die zu emulgierenden Ölkörper sind in der vorliegenden Erfindung dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Polarität unterhalb von 5 Debye, vorzugsweise 1,3 bis 4,5 Debye und insbesondere 2,5 bis 4 Debye aufweisen. Das Dipolmoment der in Frage kommenden Stoffe kann beispielsweise nach der Formel von Onsager [vgl. Seifen-Öle-Fette-Wachse, 115, 459-61 (1989)] berechnet werden, wobei die erforderlichen Stoffkriterien, wie Refraktion und Molmasse literaturbekannt sind oder mit den üblichen physikalisch / chemischen Meßmethoden bestimmt werden können. Als erfindungsgemässe Ölkörper kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C₆-C₂₂-Fettsäuren mit linearen oder verzweigten C₆-C₂₂-Fettalkoholen bzw. Ester von verzweigten C₆-C₁₃-Carbonsäuren mit linearen oder verzweigten C₆-C₂₂-Fettalkoholen, wie z.B. Myristylmyristat, Myristylpalmitat, Myristylstearat, Myristylisostearat, Myristyloleat, Myristylbehenat, Myristylrucat, Cetylmyristat, Cetylpalmitat, Cetylstearat, Cetylisostearat, Cetyloleat, Cetylbehenat, Cetylrucate, Stearylmyristat, Stearylpalmitat, Stearylstearat, Stearylisostearat, Stearyloleat, Stearylbehenat, Stearylrucate, Isostearylmyristat, Isostearylpalmitat, Isostearylstearat, Isostearylisostearat, Isostearyloleat, Isostearylbehenat, Isostearylrucate, Oleylmyristat, Oleylpalmitat, Oleylsteat, Oleylisostearat, Oleyloleat, Oleylbehenat, Oleylrucate, Behenylmyristat, Behenylpalmitat, Behenylstearat, Behenylisostearat, Behenylloleat, Behenylbehenat, Behenylrucate, Erucylmyristat, Erucylpalmitat, Erucylstearat, Erucylisostearat, Erucyloleat, Erucylbehenat und Erucylrucate. Daneben eignen sich Ester von linearen C₆-C₂₂-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von C₁₈-C₃₈-Alkylhydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten C₆-C₂₂-Fettalkoholen, insbesondere Dioctylmalate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C₆-C₁₀-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis C₆-C₁₈-Fettsäuren, Ester von C₆-C₂₂-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, Ester von C₂-C₁₂-Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzliche Öle, ver-

zweigige primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C₆-C₂₂-Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 C Atomen, Diethyhexylnaphthalate (HallBrite TQ), Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C₆-C₂₂-Alkoholen (z.B. Finsolv TN), lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkyl-ether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle (Cyclomethicone, Siliciummethicontypen u.a.) und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Mineralöl, Vaseline, Squalan, Squalen oder Dialkylcyclohexane in Betracht.

Die erfindungsgemässen Ölkörper können im beschriebenen Verfahren in Mengen von 1 bis 70, vorzugsweise 10 bis 50 und insbesondere 15 bis 30 Gew.-% – bezogen auf die Endzusammensetzung – enthalten sein.

Emulgatoren

Als Emulgatoren bzw. Dispergatoren kommen im Sinne der Erfindung solche in Frage, die in Kombination mit den zuvor charakterisierten Ölen definierter Polarität besonders schnell die Phasengrenzflächen belegen:

- Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe sowie Alkylamine mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest;
- Alkyl- und/oder Alkenyloligoglykoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alk(en)ylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- Anlagerungsprodukte von 1 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- Partialester von Glycerin und/oder Sorbitan mit ungesättigten, linearen oder gesättigten, verzweigten Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie deren Addukte mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid;
- Partialester von Polyglycerin (durchschnittlicher Eigenkondensationsgrad 2 bis 8), Polyethylenglycol (Molekulargewicht 400 bis 5000), Trimethylolpropan, Pentaerythrit, Zuckeralkoholen (z.B. Sorbit), Alkylglucosiden (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucosiden (z.B. Cellulose) mit gesättigten und/oder ungesättigten, linearen oder verzweigten Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie deren Addukte mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid;
- Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß **DE 1165574 PS** und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen,

vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin.

- Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;
- Proteinfettsäurekondensate, vorzugsweise auf Basis von Weizenprotein
- Wollwachsalkohole;
- Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- Block-Copolymere z.B. Polyethylenglycol-30 Dipolyhydroxystearate;
- Polymeremulgatoren, z.B. Pemulen-Typen (TR-1, TR-2) von Goodrich;
- Polyalkylenglycole sowie
- Glycerincarbonat.

Besonders bevorzugte Emulgatoren sind z. B. Cetyl Dimethicone Copolyol (z.B. Abil EM-90), Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate (z.B. Dehymuls PGPH), Polyglycerin-3-Diisostearate (z.B. Lameform TGI), Polyglyceryl-4 Isostearate (z.B. Isolan GI 34), Polyglyceryl-3 Oleate, Diisostearoyl Polyglyceryl-3 Diisostearate (z.B. Isolan PDI), Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate (z.B. Tego Care 450), Polyglyceryl-3 Beeswax (z.B. Cera Bellina), Polyglyceryl-4 Caprate (z.B. Polyglycerol Caprate T2010/90), Polyglyceryl-3 Cetyl Ether (z.B. Chimexane NL), Polyglyceryl-3 Distearate (z. B. Cremophor GS 32) und Polyglyceryl Polyricinoleate (z.B. Admul WOL 1403), Glyceryl Oleate (z.B. Monomuls 90-O 18), Alkyl Glucoside (z.B. Plantacare 1200, Emulgade PL 68/50, Montanov 68, Tego Care CG 90, Tego Glucosid L 55), Methyl Glucose Isostearate (z.B. Tego Care IS), Methyl Glucose Sesquisteate (Tego Care PS), Sodium Cocoyl Hydrolyzed Wheat Protein (z.B. Gluadin WK), Potassium Cetyl Phosphate (z.B. Amphisol K, Crodafos CKP), Sodium Alkylsulfate (z.B. Lanette E), Sucrose Ester (z.B. Crodesta F-10, F-20, F-50, F-70, F-110, F-160, SL-40), ethoxylierte und/oder propoxylierte Fettalkohole Fettsäuren, Rizinusöle bzw. hydrierte Rizinusöle (z.B. Eumulgin B2, B2, B3, L, HRE 40, HRE 60, RO 40, Cremophor HRE 40, HRE 60, L, WO 7, Dehymuls HRE 7, Arlancel 989), PEG-30 Dipolyhydroxystearate, Sorbitan Ester, Sorbitan Ester ethoxyliert und/oder propoxyliert sowie deren Gemische. Ein besonders effektives Gemisch besteht aus Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate und Lauryl Glucoside und Glycerin (z.B. Eumulgin VL 75).

Die erfindungsgemässen Emulgatoren können im beschriebenen Verfahren in Mengen von 0,1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10 und insbesondere 3 bis 7 Gew.-% – bezogen auf die Zubereitungen – enthalten sein.

Hochdruckhomogenisierung

Unter Homogenisieren versteht man in der Emulgiertechnik das Feinstzerkleinern der dispersen Phase einer Rohemulsion. Dabei verschiebt sich das Tröpfchengrößenspektrum der Rohemulsion deutlich hin zu kleineren Tropfen. Durch die Tropfenzerkleinerung entstehen neue Phasengrenzen, die durch Emulgatormoleküle schnell vollständig belegt werden müssen, da so der neu gebildete Tropfen besser stabilisiert wird und wegen der geringen Grenzflächenspannung leichter weiter zerkleinert werden kann. Eine besondere Form der Homogenisierung ist die Hochdruckhomogenisierung. **Hier werden durch den Eintrag von mechanischer Energie in Form eines Differenzdruckes die Tropfen zerkleinert und so neue Phasengrenzflächen schnell und in großer Anzahl geschaffen.**

Die beim Hochdruckhomogenisieren notwendigen bzw. bevorzugten Druckbereiche sind abhängig von der Art des verwendeten Homogenisierventils bzw. der Homogenisierdüse. Vorzugsweise werden die erfindungsgemässen Emulsionen mittels Radialdiffusoren oder Gegenstrahldispersatoren als Homogenisierdüsen oder Micromischern homogenisiert.

- Beim Einsatz von Radialdiffusoren als Homogenisierventil (wie z.B. Flach-, Zacken- oder Messerkantendüsen) werden Drucke von 100 bis 1500 bar, vorzugsweise 200 bis 800 bar und insbesondere 400 bis 600 bar.
- Übliche Drucke bei der Verwendung von Gegenstrahldispersatoren (Strahldispersatoren, Microfluidizer) als Homogenisierdüsen liegen zwischen 10 und 100 bar. Vorzugsweise liegt der Druckbereich in diesem Fall zwischen 20 und 60 bar.
- Bei Emulsionsherstellung mittels Micromischern ist ein Druckbereich von 2 bis 30, vorzugsweise von 5 bis 20 bar üblich. Bei dem verwendeten Mikromischer (Hersteller Institut für Mikrosystemtechnik Mainz, IMM) handelt es sich um einen "statischen Mischer" mit einer Kanalweite von 25 μ . Aufgrund der engen Kanäle erfolgt die Vermischung zweier flüssiger Phasen durch Diffusion. Mikromischer haben den Vorteil bei geringen Drucken besonders schonend feinteilige und enge Teilchengrößenverteilungen zu erzeugen.

Um feinteilige Emulsionen mit einer monomodalen und engen Teilchengrößenverteilung zu erzielen, kann es vorteilhaft sein, verschiedene Emulgierv Verfahren miteinander zu kombinieren. In einem Rührbehälter kann z.B. eine Voremulsion hergestellt werden, die dann durch Dispergierung in einer sogenannten Einmalpassage mittels eines Rotor/Stator Homogenisator und anschließend durch einen Hochdruckhomogenisator homogenisiert werden. Unter Einmalpassage ist hier eine Verfahrensweise zu verstehen, in welcher der gesamte Inhalt eines Behälters einmal durch den Homogenisierapparat in

einen anderen Behälter gefahren wird. Im Gegensatz zur sog. Kreislauffahrweise ist so gewährleistet, dass jedes Flüssigkeitselement einmal den Homogenisierapparat passiert hat. Es bleiben keine groben Emulsionströpfchen zurück, die den Ausgangspunkt für den Zerfall der Emulsion bilden können.

Rotor-Stator-Systeme können Apparate sein wie Zahnkolloidmühlen oder Maschinen die aus einen oder mehreren Rotoren und Statoren mit Durchtrittsöffnungen in Form von Schlitzten oder zylindrischen oder rechteckigen Löchern bestehen, wie z.B. vom Typ Cavitron, Supraton, Siefer, Bran+Lübbe, IKA, Koruma, Silverson usw.

Der Vorteil der Hochdruckhomogenisierung liegt darin, dass sehr leicht kleine Tröpfchen mit einer sehr enger Verteilung gebildet werden, was vorteilhaft ist, wenn niedrigviskose Emulsionen phasenstabil hergestellt werden sollen. Aufgrund der anwendungstechnischen Vorteile einer durch Hochdruckhomogenisierung hergestellten Emulsionen wird zunehmend auch in der kosmetischen Industrie versucht derartige Homogenisieretechniken einzusetzen. Bedingt durch die Tatsache, dass eine neue Grenzfläche besonders schnell gebildet wird, sind hohe Anforderungen an Emulgator und Trägerphase zu stellen, da die Emulgatoren spontan und sehr schnell die Grenzfläche belegen müssen, um eine optimale Phasenstabilität sicher zu stellen. Es wurde gefunden, dass die Geschwindigkeit der Emulgatoren bei der Belegung der Grenzfläche deutlich gesteigert werden kann, wenn die zu emulgierenden Ölkörper eine Polarität aufweisen, die unter 5 Debye liegt. Das Dipolmoment der in Frage kommenden Stoffe kann beispielsweise nach der Formel von Onsager [vgl. Seifen-Öle-Fette-Wachse, 115, 459-61 (1989)] berechnet werden.

Kosmetische Zubereitungen

Durch das erfindungsgemässe Verfahren werden besonders feinteilige Emulsionen mit enger Teilchengrößenverteilung erhalten. Eine bevorzugte Emulsion hat die folgende Zusammensetzung:

- (a) 1 bis 70, vorzugsweise 10 bis 50 und insbesondere 15 bis 30 Gew.-% Ölkörper einer Polarität von höchstens 5 Debye,
- (b) 0,1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10 und insbesondere 3 bis 7 Gew.-% Emulgatoren und
- (c) 10 bis 90, vorzugsweise 20 bis 70 und insbesondere 30 bis 50 Wasser.

Die dem erfindungsgemässen Verfahren und werden Partikelgrößen von 0,1 bis 5, vorzugsweise 1,4 bis 4 und insbesondere 1,8 bis 3 μm erhalten. Mittels Laserbeugung wird ein Beugungsmuster ermittelt. Aus den Lichtintensitäten dieser Beugungsmuster wird dann mittels der Fraunhofer-Theorie unter Einsatz der EDV die **Teilchengrößenverteilung** errechnet.

Diese Emulsionen können ferner als weitere Hilfs- und Zusatzstoffe UV-Lichtschutzfilter, milde Tenside, Perlglanzwachse, Konsistenzgeber, Verdickungsmittel, Überfettungsmittel, Stabilisatoren, Polymere, Siliconverbindungen, Fette, Wachse, Lecithine, Phospholipide, biogene Wirkstoffe, Antioxidantien, Deodorantien, Antitranspirantien, Antischuppenmittel, Quellmittel, Insektenrepellentien, Selbstbräuner, Tyrosininhibitoren (Depigmentierungsmittel), Hydrotrope, Solubilisatoren, Konservierungsmittel, Parfümöle, Farbstoffe und dergleichen enthalten.

UV-Lichtschutzfilter

Unter UV-Lichtschutzfaktoren sind beispielsweise bei Raumtemperatur flüssig oder kristallin vorliegende organische Substanzen (Lichtschutzfilter) zu verstehen, die in der Lage sind, ultraviolette Strahlen zu absorbieren und die aufgenommene Energie in Form längerwelliger Strahlung, z.B. Wärme wieder abzugeben. UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher bzw. 3-Benzylidennorcampher und dessen Derivate, z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher wie in der **EP 0693471 B1** beschrieben;
- 4-Aminobenzoesäurederivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethyl-hexylester, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-octylester und 4-(Dimethylamino)benzoesäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxy-zimtsäurepropylester, 4-Methoxyzimtsäureisoamylester 2-Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene);
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-iso-propylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzmalonsäuredi-2-ethylhexyl-ester;
- Triazinderivate, wie z.B. 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin und Octyl Triazon, wie in der **EP 0818450 A1** beschrieben oder Dioctyl Butamido Triazone (Uvasorb® HEB);
- Propan-1,3-dione, wie z.B. 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion;
- Ketotricyclo(5.2.1.0)decan-Derivate, wie in der **EP 0694521 B1** beschrieben.

Als wasserlösliche Substanzen kommen in Frage:

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-,

Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze;

- Sulfonsäurederivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzo-phenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäurederivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure und 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyliden)sulfonsäure und deren Salze.

Als typische UV-A-Filter kommen insbesondere Derivate des Benzoylmethans in Frage, wie beispielsweise 1-(4'-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-tert-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan (Parsol® 1789), 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)-propan-1,3-dion sowie Enaminverbindungen, wie beschrieben in der **DE 19712033 A1** (BASF). Die UV-A und UV-B-Filter können selbstverständlich auch in Mischungen eingesetzt werden. Besonders günstige Kombinationen bestehen aus den Derivate des Benzoylmethans,, z.B. 4-tert-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan (Parsol® 1789) und 2-Cyano-3,3-phenylzimsäure-2-ethyl-hexylester (Octocrylene) in Kombination mit Ester der Zimsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimsäure-2-ethylhexylester und/oder 4-Methoxyzimsäurepropylester und/oder 4-Methoxyzimsäureisoamylester. Vorteilhaft werden deartige Kombinationen mit wasserlöslichen Filtern wie z.B. 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze kombiniert.

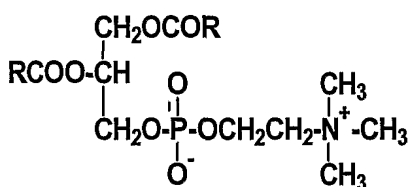
Neben den genannten löslichen Stoffen kommen für diesen Zweck auch unlösliche Lichtschutzpigmente, nämlich feindisperse Metalloxide bzw. Salze in Frage. Beispiele für geeignete Metalloxide sind insbesondere Zinkoxid und Titandioxid und daneben Oxide des Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums und Cers sowie deren Gemische. Als Salze können Silicate (Talk), Bariumsulfat oder Zinkstearat eingesetzt werden. Die Oxide und Salze werden in Form der Pigmente für hautpflegende und hautschützende Emulsionen und dekorative Kosmetik verwendet. Die Partikel sollten dabei einen mittleren Durchmesser von weniger als 100 nm, vorzugsweise zwischen 5 und 50 nm und insbesondere zwischen 15 und 30 nm aufweisen. Sie können eine sphärische Form aufweisen, es können jedoch auch solche Partikel zum Einsatz kommen, die eine ellipsoide oder in sonstiger Weise von der sphärischen Gestalt abweichende Form besitzen. Die Pigmente können auch oberflächenbehandelt, d.h. hydrophilisiert oder hydrophobiert vorliegen. Typische Beispiele sind gecoatete Titandioxide, wie z.B. Titandioxid T 805 (Degussa) oder Eusolex® T2000 (Merck). Als hydrophobe Coatingmittel kommen dabei vor allem Silicone und dabei speziell Trialkoxyoctylsilane oder Simethicone in Frage. In Sonnenschutzmitteln werden bevorzugt sogenannte Mikro- oder Nanopigmente eingesetzt. Vorzugsweise wird mikronisiertes Zinkoxid verwendet. Weitere geeignete UV-Lichtschutzfilter sind der Übersicht von P.Finkel in **SÖFW-Journal 122, 543 (1996)** sowie **Parf.Kosm. 3, 11 (1999)** zu entnehmen.

Tenside

Als oberflächenaktive Stoffe können anionische, nichtionische, kationische und/oder amphotere bzw. amphotere Tenside enthalten sein, deren Anteil an den Mitteln üblicherweise bei etwa 1 bis 70, vorzugsweise 5 bis 50 und insbesondere 10 bis 30 Gew.-% beträgt. Typische Beispiele für anionische Tenside sind Seifen, Alkylbenzolsulfonate, Alkansulfonate, Olefinsulfonate, Alkylethersulfonate, Glycerinethersulfonate, α -Methylestersulfonate, Sulfofettsäuren, Alkylsulfate, Fettalkoholethersulfate, Glycerinethersulfate, Fettsäureethersulfate, Hydroxymischethersulfate, Monoglycerid(ether)sulfate, Fettsäureamid(ether)sulfate, Mono- und Dialkylsulfosuccinate, Mono- und Dialkylsulfosuccinamate, Sulfotriglyceride, Amidseifen, Ethercarbonsäuren und deren Salze, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, N-Acylaminosäuren, wie beispielsweise Acyllactylate, Acyltartrate, Acylglutamate und Acylaspartate, Alkyloligoglucosidsulfate, Proteinfettsäurekondensate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis) und Alkyl(ether)phosphate. Sofern die anionischen Tenside Polyglycoetherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingeeengte Homologenverteilung aufweisen. Typische Beispiele für nichtionische Tenside sind Fettalkoholpolyglycoether, Alkylphenolpolyglycoether, Fettsäurepolyglycolester, Fettsäureamidpolyglycoether, Fettaminpolyglycoether, alkoxylierte Triglyceride, Mischether bzw. Mischformale, gegebenenfalls partiell oxidierte Alk(en)yloligoglykoside bzw. Glucuronsäurederivate, Fettsäure-N-alkylglucamide, Proteinhydrolysate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis), Polyolfettsäureester, Zuckerester, Sorbitanester, Polysorbate und Aminoxide. Sofern die nichtionischen Tenside Polyglycoetherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingeeengte Homologenverteilung aufweisen. Typische Beispiele für kationische Tenside sind quartäre Ammoniumverbindungen, wie beispielsweise das Dimethyldistearylammoniumchlorid, und Esterquats, insbesondere quaternierte Fettsäuretrialkanolaminestersalze. Typische Beispiele für amphotere bzw. zwitterionische Tenside sind Alkylbetaine, Alkylamidobetaine, Aminopropionate, Aminoglycinate, Imidazoliniumbetaine und Sulfobetaine. Bei den genannten Tensiden handelt es sich ausschließlich um bekannte Verbindungen. Hinsichtlich Struktur und Herstellung dieser Stoffe sei auf einschlägige Übersichtsarbeiten beispielsweise **J.Falbe (ed.), "Surfactants in Consumer Products", Springer Verlag, Berlin, 1987, S. 54-124** oder **J.Falbe (ed.), "Katalysatoren, Tenside und Mineralöladditive", Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, S. 123-217** verwiesen. Typische Beispiele für besonders geeignete milde, d.h. besonders hautverträgliche Tenside sind Fettalkoholpolyglycoethersulfate, Monoglyceridsulfate, Mono- und/oder Dialkylsulfosuccinate, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, Fettsäureglutamate, α -Olefinsulfonate, Ethercarbonsäuren, Alkyloligoglucoside, Fettsäureglucamide, Alkylamidobetaine, Amphoacetale und/oder Proteinfettsäurekondensate, letztere vorzugsweise auf Basis von Weizenproteinen.

Wachse

Als Wachse kommen u.a. natürliche Wachse, wie z.B. Candelillawachs, Carnaubawachs, Japanwachs, Espartograswachs, Korkwachs, Guarumawachs, Reiskeimölfwachs, Zuckerrohrwachs, Ouricurywachs, Montanwachs, Bienenwachs, Schellackwachs, Walrat, Lanolin (Wollwachs), Bürzelfett, Ceresin, Ozokerit (Erdwachs), Petrolatum, Paraffinwachse, Mikrowachse; chemisch modifizierte Wachse (Hartwachse), wie z.B. Montanesterwachse, Sasolwachse, hydrierte Jojobawachse sowie synthetische Wachse, wie z.B. Polyalkylenwachse und Polyethylenglycolwachse in Frage. Neben den Fetten kommen als Zusatzstoffe auch fettähnliche Substanzen, wie Lecithine und Phospholipide in Frage. Unter der Bezeichnung Lecithine versteht der Fachmann diejenigen Glycero-Phospholipide, die sich aus Fettsäuren, Glycerin, Phosphorsäure und Cholin durch Veresterung bilden. Lecithine werden in der Fachwelt daher auch häufig als Phosphatidylcholine (PC) bezeichnet und folgen der allgemeinen Formel,



wobei R typischerweise für lineare aliphatische Kohlenwasserstoffreste mit 15 bis 17 Kohlenstoffatomen und bis zu 4 cis-Doppelbindungen steht. Als Beispiele für natürliche Lecithine seien die Kephaline genannt, die auch als Phosphatidsäuren bezeichnet werden und Derivate der 1,2-Diacyl-sn-glycerin-3-phosphorsäuren darstellen. Dem gegenüber versteht man unter Phospholipiden gewöhnlich Mono- und vorzugsweise Diester der Phosphorsäure mit Glycerin (Glycerinphosphate), die allgemein zu den Fetten gerechnet werden. Daneben kommen auch Sphingosine bzw. Sphingolipide in Frage.

Perlglanzwachse

Als Perlglanzwachse kommen beispielsweise in Frage: Alkylenglycolester, speziell Ethylenglycoldi-stearat; Fettsäurealkanolamide, speziell Kokosfettsäurediethanolamid; Partialglyceride, speziell Stearinsäuremonoglycerid; Ester von mehrwertigen, gegebenenfalls hydroxysubstituierte Carbonsäuren mit Fettalkoholen mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, speziell langkettige Ester der Weinsäure; Fettstoffe, wie beispielsweise Fettalkohole, Fettketone, Fettaldehyde, Fettether und Fettcarbonate, die in Summe mindestens 24 Kohlenstoffatome aufweisen, speziell Lauron und Distearylether; Fettsäuren wie Stearinsäure, Hydroxystearinsäure oder Behensäure, Ringöffnungsprodukte von Olefinepoxiden mit 12 bis 22

Kohlenstoffatomen mit Fettalkoholen mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Polyolen mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen und 2 bis 10 Hydroxylgruppen sowie deren Mischungen.

Konsistenzgeber und Verdickungsmittel

Als Konsistenzgeber kommen in erster Linie Fettalkohole oder Hydroxyfettalkohole mit 12 bis 22 und vorzugsweise 16 bis 18 Kohlenstoffatomen und daneben Partialglyceride, Fettsäuren oder Hydroxyfettsäuren in Betracht. Bevorzugt ist eine Kombination dieser Stoffe mit Alkyloligoglucosiden und/oder Fettsäure-N-methylglucamiden gleicher Kettenlänge und/oder Polyglycerinpoly-12-hydroxystearaten. Geeignete Verdickungsmittel sind beispielsweise Aerosil-Typen (hydrophile Kieselsäuren), Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner höhermolekulare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate, (z.B. Carbopole® und Pemulen-Typen von Goodrich; Synthalene® von Sigma; Keltrol-Typen von Kelco; Sepigel-Typen von Seppic; Salcare-Typen von Allied Colloids), Polyacrylamide, Polymere, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon, Tenside wie beispielsweise ethoxylierte Fettsäureglyceride, Ester von Fettsäuren mit Polyolen wie beispielsweise Pentaerythrit oder Trimethylolpropan, Fettalkoholethoxylate mit eingengerter Homologenverteilung oder Alkyloligoglucoside sowie Elektrolyte wie Kochsalz und Ammoniumchlorid.

Überfettungsmittel

Als Überfettungsmittel können Substanzen wie beispielsweise Lanolin und Lecithin sowie polyethoxylierte oder acylierte Lanolin- und Lecithinderivate, Polyolfettsäureester, Monoglyceride und Fettsäurealkanolamide verwendet werden, wobei die letzteren gleichzeitig als Schaumstabilisatoren dienen.

Stabilisatoren

Als Stabilisatoren können Metallsalze von Fettsäuren, wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat bzw. -ricinoleat eingesetzt werden.

Polymere

Geeignete kationische Polymere sind beispielsweise kationische Cellulosederivate, wie z.B. eine qua-

ternierte Hydroxyethylcellulose, die unter der Bezeichnung Polymer JR 400® von Amerchol erhältlich ist, kationische Stärke, Copolymere von Diallylammoniumsalzen und Acrylamiden, quaternierte Vinylpyrrolidon/Vinylimidazol-Polymere, wie z.B. Luviquat® (BASF), Kondensationsprodukte von Polyglycolen und Aminen, quaternierte Kollagenpolypeptide, wie beispielsweise Lauryldimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Collagen (Lamequat®/L/Grünau), quaternierte Weizenpolypeptide, Polyethylenimin, kationische Siliconpolymere, wie z.B. Amodimethicone, Copolymere der Adipinsäure und Dimethylaminohydroxypropyldiethylentriamin (Cartaretine®/Sandoz), Copolymere der Acrylsäure mit Dimethyldiallylammoniumchlorid (Merquat® 550/Chemviron), Polyaminopolyamide, wie z.B. beschrieben in der **FR 2252840 A** sowie deren vernetzte wasserlöslichen Polymere, kationische Chitinderivate wie beispielsweise quaterniertes Chitosan, gegebenenfalls mikrokristallin verteilt, Kondensationsprodukte aus Dihalogenaldehyden, wie z.B. Dibrombutan mit Bisdialkylaminen, wie z.B. Bis-Dimethylamino-1,3-propan, kationischer Guar-Gum, wie z.B. Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 der Firma Celanese, quaternierte Ammoniumsalz-Polymere, wie z.B. Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 der Firma Miranol.

Als anionische, zwitterionische, amphotere und nichtionische Polymere kommen beispielsweise Vinylacetat/Crotonsäure-Copolymere, Vinylpyrrolidon/Vinylacrylat-Copolymere, Vinylacetat/Butylmaleat/Isobornylacrylat-Copolymere, Methylvinylether/Maleinsäureanhydrid-Copolymere und deren Ester, unvernetzte und mit Polyolen vernetzte Polyacrylsäuren, Acrylamidopropyltrimethylammoniumchlorid/Acrylat-Copolymere, Octylacrylamid/Methylmethacrylat/tert. Butylaminoethylmethacrylat/2-Hydroxypropylmethacrylat-Copolymere, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymere, Vinylpyrrolidon/Dimethylaminoethylmethacrylat/Vinylcaprolactam-Terpolymere sowie gegebenenfalls derivatisierte Celluloseether und Silicone in Frage. Weitere geeignete Polymere und Verdickungsmittel sind in **Cosmetics & Toiletries Vol. 108, Mai 1993, Seite 95ff** aufgeführt.

Siliconverbindungen

Geeignete Siliconverbindungen sind beispielsweise Dimethylpolysiloxane, Methylphenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure-, alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor-, glykosid- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können. Weiterhin geeignet sind Simethicone, bei denen es sich um Mischungen aus Dimethiconen mit einer durchschnittlichen Kettenlänge von 200 bis 300 Dimethylsiloxan-Einheiten und hydrierten Silicaten handelt. Eine detaillierte Übersicht über geeignete flüchtige Silicone findet sich zudem von Todd et al. in **Cosm.Toil. 91, 27 (1976)**.

Antioxidantien

Es können auch Antioxidantien zugesetzt werden, die die photochemische Reaktionskette unterbrechen, welche ausgelöst wird, wenn UV-Strahlung in die Haut eindringt. Typische Beispiele hierfür sind Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Butioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Superoxid-Dismutase, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnSO_4) Selen und dessen Derivate (z.B. Selen-Methionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Biogene Wirkstoffe

Unter biogenen Wirkstoffen sind beispielsweise Tocopherol, Tocopherolacetat, Tocopherolpalmitat, Ascorbinsäure, Desoxyribonucleinsäure, Retinol, Bisabolol, Allantoin, Phytantriol, Panthenol, AHA-Säuren, Aminosäuren, Ceramide, Pseudoceramide, essentielle Öle, Pflanzenextrakte und Vitaminkomplexe zu verstehen.

Quellmittel

Als Quellmittel für wäßrige Phasen können Montmorillonite, Clay Mineralstoffe, Pemulen sowie alkylmodifizierte Carbopoltypen (Goodrich) dienen. Weitere geeignete Polymere bzw. Quellmittel können der Übersicht von R.Lochhead in **Cosm.Toil.** **108, 95 (1993)** entnommen werden.

Selbstbräuner und Depigmentierungsmittel

Als Selbstbräuner eignet sich Dihydroxyaceton. Als Tyrosinhibitoren, die die Bildung von Melanin verhindern und Anwendung in Depigmentierungsmitteln finden, kommen beispielsweise Arbutin, Kojisäure, Cumarinsäure und Ascorbinsäure (Vitamin C) in Frage.

Hydrotrope

Zur Verbesserung des Fließverhaltens können ferner Hydrotrope, wie beispielsweise Ethanol, Isopropylalkohol, oder Polyole eingesetzt werden. Polyole, die hier in Betracht kommen, besitzen vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatome und mindestens zwei Hydroxylgruppen. Die Polyole können noch weitere funktionelle Gruppen, insbesondere Aminogruppen, enthalten bzw. mit Stickstoff modifiziert sein. Typische Beispiele sind

- Glycerin;
- Alkylenglycole, wie beispielsweise Ethylenglycol, Diethylenglycol, Propylenglycol, Butylenglycol, Hexylenglycol sowie Polyethylenglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 100 bis 1.000 Dalton;
- technische Oligoglyceringemische mit einem Eigenkondensationsgrad von 1,5 bis 10 wie etwa technische Diglyceringemische mit einem Diglyceringehalt von 40 bis 50 Gew.-%;
- Metholverbindungen, wie insbesondere Trimethyloethan, Trimethylolpropan, Trimethylolbutan, Pentaerythrit und Dipentaerythrit;
- Niedrigalkylglucoside, insbesondere solche mit 1 bis 8 Kohlenstoffen im Alkylrest, wie beispielsweise Methyl- und Butylglucosid;
- Zuckeralkohole mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Sorbit oder Mannit,
- Zucker mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Glucose oder Saccharose;
- Aminozucker, wie beispielsweise Glucamin;
- Dialkoholamine, wie Diethanolamin oder 2-Amino-1,3-propandiol.

Konservierungsmittel

Als Konservierungsmittel eignen sich beispielsweise Phenoxyethanol, Formaldehydlösung, Parabene, Pentandiol oder Sorbinsäure sowie die in Anlage 6, Teil A und B der Kosmetikverordnung aufgeführten weiteren Stoffklassen.

Parfümöle

Als Parfümöle seien genannt Gemische aus natürlichen und synthetischen Riechstoffen. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von Blüten (Lilie, Lavendel, Rosen, Jasmin, Neroli, Ylang-Ylang), Stengeln und Blättern (Geranium, Patchouli, Petitgrain), Früchten (Anis, Koriander, Kümmel, Wacholder), Fruchtschalen (Bergamotte, Zitrone, Orangen), Wurzeln (Macis, Angelica, Sellerie, Kardamon, Costus, Iris, Calmus), Hölzern (Pinien-, Sandel-, Guajak-, Zedern-, Rosenholz), Kräutern und Gräsern (Estragon, Lemongras, Salbei, Thymian), Nadeln und Zweigen (Fichte, Tanne, Kiefer, Latschen), Harzen und Balsamen (Galbanum, Elemi, Benzoe, Myrrhe, Olibanum, Opoponax). Weiterhin kommen tierische Rohstoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z.B. Benzylacetat, Phenoxyethylisobutyrat, p-tert.-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Dimethylbenzylcarbinylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Ethylmethylphenylglycinat, Allylcyclohexylpropionat, Styrallylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Ethern zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z.B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetaldehyd, Cyclamenaldehyd, Hydroxycitronellal, Lilial und Bourgeonal, zu den Ketonen z.B. die Jonone, α -Isomethylionon und Methylcedrylketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpeneol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Bevorzugt werden jedoch Mischungen verschiedener Riechstoffe verwendet, die gemeinsam eine ansprechende Duftnote erzeugen. Auch ätherische Öle geringerer Flüchtigkeit, die meist als Aromakomponenten verwendet werden, eignen sich als Parfümöle, z.B. Salbeiöl, Kamillenöl, Nelkenöl, Melissenöl, Minzenöl, Zimtblätteröl, Lindenblütenöl, Wacholderbeerenöl, Vetiveröl, Olibanöl, Galbanumöl, Labolanumöl und Lavandinöl. Vorzugsweise werden Bergamotteöl, Dihydromyrcenol, Lilial, Lylal, Citronello, Phenylethylalkohol, α -Hexylzimtaldehyd, Geraniol, Benzylacetat, Cyclamenaldehyd, Linalool, Boisambrene Forte, Ambroxan, Indol, Hedione, Sandelice, Citronenöl, Mandarinenöl, Orangenöl, Allylamylglycolat, Cyclovertal, Lavandinöl, Muskateller Salbeiöl, β -Damascone, Geraniumöl Bourbon, Cyclohexylsalicylat, Vertofix Coeur, Iso-E-Super, Fixolide NP, Evernyl, Iraldein gamma, Phenyllessigsäure, Geranylacetat, Benzylacetat, Rosenoxid, Romillat, Irotyl und Floramat allein oder in Mischungen, eingesetzt.

Farbstoffe

Als Farbstoffe können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielsweise in der Publikation **"Kosmetische Färbemittel" der Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie, Weinheim, 1984, S.81-106** zusammengestellt sind. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Mischung, eingesetzt.

Füllstoffe

Es kommen sowohl organische als auch anorganische Füllstoffe in Frage. Vorzugsweise werden Talk, Mica (z.B. Sericite), Barium Sulfate, Polyethylene, Polytetrafluoroethylene, Nylon Puder, und Polymethylmethacrilat Puder (PMMA) eingesetzt.

Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 1 bis 80, vorzugsweise 5 bis 50 und insbesondere 7 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - betragen. Die Herstellung der Mittel kann durch übliche Kalt- oder Heißemulgierungen.

Beispiele

Prüfrezeptur:

Ölkörper	16.0 Gew.-%
Emulgator	1.0 oder 4.5 Gew.-%
Wasser	ad 100 Gew.-%

Ölkörper:

- | | |
|-------------------------|-------------|
| 1. Dicaprylyl Carbonate | (1,5 Debey) |
| 2. Cocoglycerides | (2.5 Debey) |
| 3. Castor Oil | (4.2 Debey) |
| 4. Myreth-3 Myristate | (5.5 Debey) |

Emulgator:

- Ceteareth - 20 *
- Eumulgin VL 75 (INCI s. Text)**
- * 1.0 Gew.-% ** 4.5 Gew.-%

Die Öle 1 bis 3 sind erfindungsgemäß, das Öl Nr. 4 dient als Vergleich

Bewertungskriterien: Zur Bestimmung der Partikelgröße wird mittels Laserbeugung ein Beugungsmuster ermittelt. Aus den Lichtintensitäten dieser Beugungsmuster wird dann mittels der Fraunhofer-Theorie **die Teilchengrößenverteilung** errechnet (Sym-patec Helos)

- direkt nach Herstellung
- nach 2 Wochen bei 40 °C

I. Verfahren (erfindungsgemäß):

- Herstellen einer Voremulsion in einem Rührbehälter
- Homogenisierung der Voremulsion im Rotor/Stator-Homogenisiersystem (Eimalpassage)
- Hochdruckhomogenisierung mittels eines LAB 60 (Fa. APV Gaulin)
 - Homogenisierventil: Radialdiffusor (Flachdüse)
 - Druck: 500 bar

Ergebnisse:A. Partikelgröße direkt nach Herstellung als x90-Wert, d.h. 90 % der Teilchen sind kleiner als

Ceteareth-20	1.0 Gew.-%	
Dicaprylyl Carbonate	1.7 µm	<div>Viskosität (Höppler, Kugel 1, 20 °C): 4,5 mPas</div>
Cocoglycerides	1.4 µm	
Castor Oil	2.9 µm	
Myreth-3 Myristate	keine Emulsionsbildung (keine Lagerversuche)	

<u>Eumulgin VL 75</u>	<u>4.5 Gew.-%</u>	
Dicaprylyl Carbonate	1.8 µm	<div>Viskosität (Höppler, Kugel 1, 20°C): 2 mPas</div>
Cocoglycerides	2.1 µm	
Castor Oil	2.7 µm	
Myreth-3 Myristate	keine Emulsionsbildung (keine Lagerversuche)	

B. Partikelgröße direkt nach 2 Wochen bei 40 °C. als x90-Wert, d.h. 90 % der Teilchen sind kleiner als

Ceteareth-20	1.0 Gew.-%	
Dicaprylyl Carbonate	1.5 µm	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Viskosität (Höppler, Kugel 1, 20°C): 4,5 mPas </div>
Cocoglycerides	1.4 µm	
Castor Oil	3.2 µm	

<u>Eumulgin VL 75</u>	<u>4.5 Gew.-%</u>	
Dicaprylyl Carbonate	3.8 µm	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Viskosität (Höppler, Kugel 1, 20°C): 2 mPas </div>
Cocoglycerides	2.3 µm	
Castor Oil	4.5 µm	

Im Falle der erfindungsgemäßen Öle konnte keine Phasentrennung beobachtet werden.

II. **Verfahren nach dem Stand der Technik als Vergleich:**

- Herstellen einer Voremulsion in einem Rührbehälter

- Homogenisierung der Voremulsion im Rotor/Stator-Homogenisiersystem (Eimalpassage)

Ergebnis:

A. Partikelgröße direkt nach Herstellung als x90-Wert, d.h. 90 % der Teilchen sind kleiner als

Ceteareth-20

1.0 Gew.-%

Dicaprylyl Carbonate

9 µm

Cocoglycerides

10 µm

Castor Oil

15 µm

Viskosität (Höppler, Kugel 1,
20°C): 6,8 mPas

Myreth-3 Myristate

keine Emulsionsbildung (keine Lagerversuche)

Eumulgin VL 75

4.5 Gew.-%

Dicaprylyl Carbonate

11 µm

Cocoglycerides

8 µm

Castor Oil

14 µm

Viskosität (Höppler, Kugel 1,
20°C): 2,5 mPas

Myreth-3 Myristate

keine Emulsionsbildung (keine Lagerversuche)

Die Bestimmung der Partikelgröße nach Lagerung bei 40 °C konnte nicht durchgeführt werden, da nach 24 h die Emulsionen bereits getrennt waren.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Emulsionen einer Teilchengrösse von 0,1 bis 5 μm , bei dem man Ölkörper einer Polarität von höchstens 5 Debye mit Emulgatoren und Wasser mischt und anschliessend unter Druck homogenisiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass man Ölkörper einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Guerbetalkoholen auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, Estern von linearen $\text{C}_6\text{-C}_{22}$ -Fettsäuren mit linearen oder verzweigten $\text{C}_6\text{-C}_{22}$ -Fettalkoholen bzw. Estern von verzweigten $\text{C}_6\text{-C}_{13}$ -Carbonsäuren mit linearen oder verzweigten $\text{C}_6\text{-C}_{22}$ -Fettalkoholen, Estern von linearen $\text{C}_6\text{-C}_{22}$ -Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, Estern von $\text{C}_{18}\text{-C}_{38}$ -Alkylhydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten $\text{C}_6\text{-C}_{22}$ -Fettalkoholen, Estern von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceriden auf Basis $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -Fettsäuren, flüssigen Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ -Fettsäuren, Estern von $\text{C}_6\text{-C}_{22}$ -Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, Estern von $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzlichen Ölen, verzweigten primären Alkoholen, substituierten Cyclohexanen, linearen und verzweigten $\text{C}_6\text{-C}_{22}$ -Fettalkoholcarbonaten, Guerbetcarbonaten auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, Diethyhexylnaphthalaten, Estern der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten $\text{C}_6\text{-C}_{22}$ -Alkoholen, linearen oder verzweigten, symmetrischen oder unsymmetrischen Dialkylethern mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle und/oder aliphatischen bzw. naphthenischen Kohlenwasserstoffen.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und/oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass man Emulgatoren einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Cetyl Dimethicone Copolyol, Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate, Polyglycerin-3-Diisostearate, Polyglyceryl-4 Isostearate, Polyglyceryl-3 Oleate, Diisostearoyl Polyglyceryl-3 Diisostearate, Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate, Polyglyceryl-3 Beeswax, Polyglyceryl-4 Caprate, Polyglyceryl-3 Cetyl Ether, Polyglyceryl-3 Distearate und Polyglyceryl Polyricinoleate, Glyceryl Oleate, Alkyl, Methyl Glucose Isostearate, Methyl Glucose Sesquistearate, Sodium Cocoyl Hydrolyzed Wheat Protein, Potassium Cetyl Phosphate, Sodium Alkylsulfate, Sucrose Ester, ethoxylierte und/oder propoxylierte Fettalkohole Fettsäuren, Rizinusöle bzw. hydrierte Rizinusöle, PEG-30 Dipolyhydroxystearate, Sorbitan Ester, Sorbitan Ester ethoxyliert und/oder propoxyliert sowie deren Gemische.

4. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass man bei Drücken von 2 bis 1500 bar homogenisiert.
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass man mittels Radialdiffusoren oder Gegenstrahldispersatoren als Homogenisierdüsen oder Micromischern homogenisiert wird.
6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass man mittels Radialdiffusoren als Homogenisierdüsen bei Drücken von 100 bis 1500 bar homogenisiert wird.
7. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass man mittels Gegenstrahldispersatoren als Homogenisierdüsen bei Drücken von 10 bis 100 bar homogenisiert wird.
8. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass man mittels Micromischern bei Drücken von 2 bis 30 bar homogenisiert wird.
9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass man vor der Hochdruckhomogenisierung eine Dispergierung mittels eines Rotor/Stator Homogenisators durchgeführt wird.
10. Verwendung von Emulsionen einer Teilchengrösse von 0,1 bis 5 μm , bei dem man Ölkörper einer Polarität von höchstens 5 Debye mit Emulgatoren und Wasser mischt und anschliessend unter Druck homogenisiert, in kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

I P 01/13482

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K7/00 A61K9/107 B01F3/08 B01F13/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K B01F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 994 414 A (PH. FRANCO ET AL) 30 November 1999 (1999-11-30) claims 12-14	1,4
A	EP 0 753 340 A (M TECHNIQUE CO.) 15 January 1997 (1997-01-15) claims	5,6
A	EP 0 768 114 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC.) 16 April 1997 (1997-04-16) claims 13-15	5,7
A	DE 199 04 329 A (COGNIS DEUTSCHLAND GMBH) 3 August 2000 (2000-08-03) claims 7,8	2,3
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 April 2002

Date of mailing of the international search report

24/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cordero Alvarez, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/13482

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 299 16 051 U (E.KUNINA) 13 April 2000 (2000-04-13) claim 1 -----	9
A	WO 00 61275 A (B.PENTH) 19 October 2000 (2000-10-19) claims -----	1,4,5,7, 8
A	DE 198 43 876 A (COGNIS DEUTSCHLAND GMBH) 13 April 2000 (2000-04-13) claims 1-3 -----	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/13482

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5994414	A	30-11-1999	AU	6972298 A	13-11-1998
			WO	9847464 A1	29-10-1998
EP 753340	A	15-01-1997	JP	9024269 A	28-01-1997
			EP	0753340 A2	15-01-1997
			US	5772929 A	30-06-1998
EP 768114	A	16-04-1997	CA	2187698 A1	14-04-1997
			EP	0768114 A2	16-04-1997
			JP	9122466 A	13-05-1997
			US	6135628 A	24-10-2000
DE 19904329	A	03-08-2000	DE	19904329 A1	03-08-2000
			AU	2438400 A	18-08-2000
			WO	0044340 A1	03-08-2000
DE 29916051	U	09-03-2000	DE	29916051 U1	09-03-2000
WO 0061275	A	19-10-2000	AU	4910300 A	14-11-2000
			WO	0061275 A2	19-10-2000
			EP	1165224 A2	02-01-2002
DE 19843876	A	13-04-2000	DE	19843876 A1	13-04-2000
			AU	6084499 A	17-04-2000
			WO	0018357 A1	06-04-2000
			EP	1115365 A1	18-07-2001

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/00 A61K9/107 B01F3/08 B01F13/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K B01F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 994 414 A (PH. FRANCO ET AL) 30. November 1999 (1999-11-30) Ansprüche 12-14 ---	1,4
A	EP 0 753 340 A (M TECHNIQUE CO.) 15. Januar 1997 (1997-01-15) Ansprüche ---	5,6
A	EP 0 768 114 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC.) 16. April 1997 (1997-04-16) Ansprüche 13-15 ---	5,7
A	DE 199 04 329 A (COGNIS DEUTSCHLAND GMBH) 3. August 2000 (2000-08-03) Ansprüche 7,8 ---	2,3
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. April 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/04/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cordero Alvarez, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 299 16 051 U (E.KUNINA) 13. April 2000 (2000-04-13) Anspruch 1 ----	9
A	WO 00 61275 A (B.PENTH) 19. Oktober 2000 (2000-10-19) Ansprüche ----	1,4,5,7, 8
A	DE 198 43 876 A (COGNIS DEUTSCHLAND GMBH) 13. April 2000 (2000-04-13) Ansprüche 1-3 -----	1-3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/JP 01/13482

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5994414	A	30-11-1999	AU 6972298 A WO 9847464 A1	13-11-1998 29-10-1998
EP 753340	A	15-01-1997	JP 9024269 A EP 0753340 A2 US 5772929 A	28-01-1997 15-01-1997 30-06-1998
EP 768114	A	16-04-1997	CA 2187698 A1 EP 0768114 A2 JP 9122466 A US 6135628 A	14-04-1997 16-04-1997 13-05-1997 24-10-2000
DE 19904329	A	03-08-2000	DE 19904329 A1 AU 2438400 A WO 0044340 A1	03-08-2000 18-08-2000 03-08-2000
DE 29916051	U	09-03-2000	DE 29916051 U1	09-03-2000
WO 0061275	A	19-10-2000	AU 4910300 A WO 0061275 A2 EP 1165224 A2	14-11-2000 19-10-2000 02-01-2002
DE 19843876	A	13-04-2000	DE 19843876 A1 AU 6084499 A WO 0018357 A1 EP 1115365 A1	13-04-2000 17-04-2000 06-04-2000 18-07-2001